

患・治療編. 特定非営利法人全国骨髓バンク推進連絡協議会(東京), p131-139, 2014.

3. 宇都宮 興 : [Ⅲ. リンパ系腫瘍 F. 成人 T 細胞白血病/ リンパ腫(ATL)] ATL の治療方針. EBM 血液疾患の治療 2015-2016 (金倉 謙・木崎 昌弘・鈴木 律朗・神田 善伸編集), (株)中外医学社(東京), p 309-313, 2014.

#### 英文書籍

1. Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. 08 Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. In: *Abeloff's CLINICAL ONCOLOGY 5th Edition*(ed by John E. Niederhuber), p2076-2091, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2014.
2. Tsukasaki K, Tobinai K. 8. Adult T-cell Leukemia Lymphoma. In: *Rare Lymphomas*(ed by Martin Dreying, Michael E. Williams), p99-108, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2014.

#### 2. 学会発表

1. 上田 裕二郎, 高橋 明子, 浦崎 哲也, 山田 遥子, 和泉 宏昌, 横山 雄章, 石井 源一郎, 湯浅 博美, 根津 雅彦, 伊藤 國明, 塚崎 邦弘 : R-CHOP 療法後の二次性 MDS に免疫学的血小板減少性紫斑病を併発しステロイド/リツキシマブ療法が奏効した一例. 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日. (ポスター)
2. Takata K, Yamaguchi M, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itou K, Usui N, Miyazaki K, Utsumi K, Masaki Y, Nosaka K, Fukushima N, Ohmachi K,

Shimada K, Morimoto H, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K : Prognostic biomarkers in patients with localized NK/T-cell lymphoma treated with RT-DeVIC, 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日. (口演)

3. Nosaka K, Iwanaga M, Ishizawa K, Ishida Y, Uchimaru K, Ishitsuka K, Amano M, Ishida T, Imaizumi Y, Uike N, Utsunomiya A, Oshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Tsukasaki K: A nationwide survey of patients with adult T cell leukemia/lymphoma(ATL) in Japan:2010-2011, 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日. (口演)
4. Yoshida N, Tsuzuki S, Karube K, Takahara T, Katayama M, Nishikori M, Shimoyama M, Tsukasaki K, Oshima K, Seto M: STX11 is a newly identified tumor suppressor gene in peripheral T-cell lymphomas, 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日. (口演)
5. Taniguchi H, Imaizumi Y, Takasaki Y, Kitanosono H, Nakashima J, Kato T, Makiyama J, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hasegawa H, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y: Analysis of acute crisis of smoldering and chronic adult T-cell leukemia-lymphoma, 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014 年 10 月 31 日～11 月 2 日. (口演)
6. Tsukasaki K : Development of Anti-CCR4 Antibody for ATL and its Activity for Treg Inhibition. Session, 32nd World Congress of Internal Medicine, 2014. Seoul Oct.24-28, 2014.

7. Yoshida N, Tsuzuki S, Karube K, Takahara T, Katayama M, Nishikori M, Shimoyama M, Tsukasaki K, Oshima K, Seto M: Identification of STX11 as a tumor suppressor gene in peripheral T-cell lymphomas. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2014 年 9 月 25 日~27 日.(英語口演)
8. 古田裕幸, 根津雅彦, 松井礼子, 上田裕二郎, 浦崎哲也, 岡村直香, 横山雄章, 和泉宏晶, 山田遥子, 湯浅博美, 伊藤國明, 塚崎邦弘, 齊藤信一郎: ステロイド先行使用のリツキシマブ輸注反応に対する有用性の検討. 第 52 回癌治療学会, 横浜, 2014 年 8 月 28~30 日.(口演)
9. 新野大介, 谷口広明, 今泉芳孝, 佐々木大介, 長谷川寛雄, 三好寛明, 郭英, 加藤丈晴, 柳原克紀, 塚崎邦弘, 宮崎泰司, 大島孝一: 成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)における MALT1 発現と予後との関係. 第 1 回日本 HTLV-1 学会, 東京, 2014 年 8 月 22~24 日.(ポスター)
10. 岡村直香, 上田裕二郎, 根津雅彦, 湯浅博美, 伊藤國明, 石井源一郎, 塚崎邦弘: モガムリズマブ 2 回目の点滴後に多形滲出性紅斑様の薬疹をきたした難治性 ATL の一例. 第 1 回日本 HTLV-1 学会, 東京, 2014 年 8 月 22~24 日.(ポスター)
11. Tsukasaki K : New treatment modalities for ATL. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (ワークショップ Progress in basic research and treatment for ATL / ATL 基礎と治療の進歩), 福岡, 2014 年 7 月 17 日~19 日.(口演)
12. 吉田稚明, 都築忍, 加留部謙之輔, 高原大志, 錦織桃子, 下山正徳, 大島孝一, 塚崎邦弘, 瀬戸加大: STX11 は T 細胞性腫瘍特異的ながん抑制遺伝子である. 第 54 回日本リンパ網内系学会, 山形, 2014 年 6 月 19~21 日.(優秀演題口演)
13. 山田遥子, 根津雅彦, 岡村直香, 湯浅博美, 伊藤國明, 小嶋基寛, 石井源一郎, 塚崎邦弘: 致死的腫瘍崩壊症候群 (TLS) を来し M 蛋白血症を伴う IgH/c-MAF 転座陽性の B 細胞腫瘍の一例. 第 54 回日本リンパ網内系学会, 山形, 2014 年 6 月 19~21 日.(ポスター)
14. 永井宏和, 小椋美知則, 塚崎邦弘, 上田龍三へ飛内賢正: 再発・難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象とする フォロデシンの第 I/II 相臨床試験. 第 54 回日本リンパ網内系学会, 山形, 2014 年 6 月 19~21 日.(ポスター)
15. 丸山大, 永井宏和, 前田嘉信, 塚崎邦弘, 上田龍三, 飛内賢正: 再発・難治性の日本人末梢性 T 細胞リンパ腫(PTCL)患者を対象とした pralatrexate の第 I/II 相臨床試験. 第 54 回日本リンパ網内系学会, 山形, 2014 年 6 月 19~21 日.(ポスター)
16. Tobinai K: Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti B-cell therapy. In the Education Program Session “Viruses and Lymphoma”, the Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, CA, 2014.
17. Tobinai K: Novel treatment of HTLV-1-associated ATL. In Session “Improve standardized treatment level, broaden international perspective”, Invited lecture at the 2014 Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology & 17th Chinese National Clinical Oncology Conference, Xiamen, China, 2014.
18. Tobinai K: Clinical research on T-cell lymphoma in Japan. Keynote address, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
19. Tobinai K, et al.: Phase II study of

- darinaparsin in Asian patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
20. Tobinai K, et al.: Ancillary analyses of a phase II study of mogamulizumab (KW-0761) in patients with CCR4-positive, relapsed peripheral or cutaneous T-cell lymphomas. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, 2015.
  21. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and serum soluble IL-2R level on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, 2014.
  22. Takeuchi S, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takatsuka Y, Utsunomiya A: EBMT score only predicts day 100 overall survival and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, 2014.
  23. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Efficacy and feasibility of umbilical cord blood transplantation with myeloablative non-TBI conditioning regimen using Flu180/ivBU12.8/Mel80 for adult patients with advanced hematological diseases. 40<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Milan, 2014.
  24. Utsunomiya A: Possible proposal of an extranodal primary gastric variant of lymphoma type ATL / リンパ腫型 ATL における節外性胃原発亜型の提案. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 (ワークショップ Progress in basic research and treatment for ATL / ATL 基礎と治療の進歩), 福岡, 2014.
  25. 米倉健太郎、川上延代、神崎保、徳永雅仁、高塚祥芝、宇都宮與: モガムリズマブによる治療後にTENを発症した急性型ATLの1例. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会, 福岡, 2014.
  26. 中野伸亮、糸山貴浩、窪田歩、徳永雅仁、徳永真弓、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、宇都宮與: 染色体異常が成人T細胞白血病/リンパ腫に対する同種移植の成績に及ぼす影響. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 東京, 2014.
  27. 徳永雅仁、吉田稚明、中野伸亮、窪田歩、徳永真弓、糸山貴浩、牧野虎彦、竹内昇吾、高塚祥芝、瀬戸加大、宇都宮與: ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) の治療後に慢性型成人T細胞性白血病 (ATL) を発症した症例. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014.
  28. 米倉健太郎、徳永雅仁、川上延代、武田浩一郎、神崎保、高塚祥芝、中野伸亮、窪田歩、竹内昇吾、宇都宮與: ATL 患者に対するモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 東京, 2014.
  29. Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: UCBT with myeloablative non-TBI regimen using Flu/Bu/Mel for

- advanced hematological diseases. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.
30. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Prognostic significance of EBMT score and sIL-2R on outcomes after allo-HSCT for ATL. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.
  31. 竹内昇吾, 中野伸亮, 窪田歩, 徳永雅仁, 徳永真弓, 糸山貴浩, 牧野虎彦, 高塚祥芝, 宇都宮興: 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫に対する高齢者移植の検討. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.
  32. Tokunaga M, Nakano N, Kubota A, Tokunaga M, Itoyama T, Makino T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Recent Significance of Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL). 56<sup>th</sup> American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.
  33. Nakano N, Itoyama T, Kubota A, Tokunaga M, Takeuchi S, Tokunaga M, Makino T, Takatsuka Y, Utsunomiya A: Impact of chromosomal abnormalities in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with adult T-cell leukemia/lymphoma. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, 2015.
  34. Yoshimitsu M, Tanosaki R, Kato K, Ishida T, Choi I, Fukuda T, Takatsuka Y, Eto T, Uchida N, Moriuchi Y, Nagamura-Inoue T, Mori S, Sakamaki H, Atsuta Y, Utsunomiya A: Risk stratification of outcomes among patients with adult T-cell leukemia/lymphoma receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective analysis of the JSHCT ATL working group. 2015 BMT Tandem Meeting. San Diego, 2015.
  35. Tokura Y: Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): Immunosuppressive characteristics of tumor cells. Dermatology Seminar. 2014.5.23. Cardiff, United Kingdom.
  36. Shimauchi T, Blanchet F, Ladell K, Price D, Bangham C, Tokura Y, Piguët V: Dendritic cells-T cells virological synapse formation contributes to the Human T-cell Leukemia Virus type 1 infection as well as functional suppression on dendritic cells. 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. 2014.9.11-13. Copenhagen, Denmark.
  37. 岩永正子, 早田みどり. 長崎県における ATL 罹患率の Age-Period-Cohort 解析:1986~2010年. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 東京, 2014年8月22日~24日.
  38. 佐竹正博, 相良康子, 岩永正子, 浜口功. 献血者のデータから明らかになった HTLV-1 水平感染の実態. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 8月24(日) 13:00-14:00,東京, 2014年8月22日~24日.
  39. 武本 重毅, 相良康子, 岩永正子, 渡邊俊樹. HTLV-1 キャリアの可溶性 CD30 血中濃度と成人 T 細胞白血病発症リスク: 症例対照研究.東京, 2014年8月22日(金)~24(日).
  40. 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 浜口功, 相良康弘, 清川博之. HTLV-1

- PVL と HLA Class I 結合 peptide の乖離時間との関連. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月.
41. Iwanaga M, Soda M. Time Trend and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence of Patients with Adult T-Cell Leukemia in a Population-Based Study in Japan, 1991-2010. The 56th ASH Annual Meeting and Exposition (December 6-9, 2014) in San Francisco, CA, Poster II. December 7, 2014.
  42. Ishitsuka K. Is watch and wait still standard for indolent ATL? 7Th annual T-cell lymphoma forum, San Francisco, CA Jan. 29-31, 2014.
  43. 新野大介、谷口広明、今泉芳孝、佐々木大介、長谷川寛雄、三好寛明、郭英、加藤丈晴、柳原克紀、宮崎泰司、大島孝一: Clinical significance of overexpression of MALT1 in adult T-cell leukemia/lymphoma, 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014. (口演)
  44. 加藤丈晴、今泉芳孝、谷口広明、牧山純也、上条玲奈、北之園英明、小林裕児、田口正剛、松尾真稔、安東恒史、澤山靖、新野大介、田口潤、今西大介、波多智子、大島孝一、宮崎泰司: Maintenance therapy in elderly patients with adult T-cell leukemia-lymphoma, 第 76 回日本血液学会, 大阪, 2014. (ポスター)
  45. 谷口広明、今泉芳孝、北之園英明、加藤丈晴、牧山純也、安東恒史、澤山靖、今西大介、田口潤、波多智子、長谷川寛雄、新野大介、大島孝一、宮崎泰司: 末梢血と肝臓の病変で発症し indolent な経過をたどった成人 T 細胞白血病リンパ腫, 第 54 回日本リンパ網内系学会総会, 山形, 2014. (ポスター)
  46. 上運天綾子、下田和哉ら: ポスター発表: ATL の予後因子: 患者側、腫瘍細胞側因子と dose intensity. 第 111 回日本内科学会講演会, 京都, 2014.
  47. 片岡圭亮、下田和哉ら: シンポジウム: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫におけるゲノム異常の網羅的解析. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2014.
  48. Kataoka K, Shimoda K et al.: プレナリーセッション: Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.
  49. Kataoka K, Shimoda K et al.: oral presentation: Landscape of Genetic Alterations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 56th American Society of Hematology Annual Meeting, San Francisco, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
なし

### Ⅲ. 総括研究報告（3）

ATL/HTLV-1感染症克服研究事業の評価およびATL発症リスク  
評価の適切な運用指針の確立を目指す研究（渡邊グループ）

## ATL/HTLV-1 感染症克服研究事業の評価および

### ATL 発症リスク評価の適切な運用指針の確立を目指す研究

グループ代表者 渡邊俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科

#### 分担者

内丸 薫	東京大学	飛内賢正	国立がん研究ター中央病院
足立昭夫	徳島大学	塚崎邦弘	国立がん研究センター東病院
岩月啓氏	岡山大学	山野嘉久	聖マリアンナ医科大学
岡山昭彦	宮崎大学	森内浩幸	長崎大学
金倉 讓	大阪大学	齋藤 滋	富山大学
岩永正子	長崎大学	石塚賢治	福岡大学

研究要旨：本グループの研究計画は「HTLV-1 関連疾患研究事業」の評価と提言（柱 1）と「ATL 発症リスク告知の指針」策定を目指す検討（柱 2）の 2 つの課題を遂行する事である。初年度の活動概要は以下の通りである。

柱 1：① アジアの研究者を招待し「国際シンポジウム：アジアにおける HTLV-1 感染の現状」を開催し情報交換と議論を行った。② 「第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会」を共催した。③ 関係学会・研究会における発表内容の調査、④ 平成 26 年 9 月 30 日開催「第 7 回 HTLV-1 対策推進協議会」参加と情報交換、⑤ 年 3 回の班会議の開催。

柱 2：当研究グループの専門家による情報収集と評価・検討。今年度は、専門家と患者などの当事者を加えた「リスク告知の指針検討委員会」は、すでに各対象者から内諾を得ているが、今年度は当研究グループの専門家による情報収集と評価・検討までにとどめ、次年度に検討委員会を組織し議論を開始することとした

#### A. 研究目的

ATL はその発見から 30 年以上が経過しているが、未だに有効な治療法が確立されておらず、予後不良である。原因ウイルスである HTLV-1 は国内に少なくとも約 110 万人の感染者がおり、ATL 患者も年間約 1200 人発症し毎年 1000 人以上が亡くなっている。この現状を背景に、2010 年に首相官邸に特命チームが組織され、「HTLV-1 総合対策」が策定され

た。この対策では、HTLV-1 関連疾患対策として、感染予防、発症予防、新規治療法開発の 3 点を課題として、医療行政および研究開発に積極的に取り組む事が規定されている。申請者らはこれらの作業に当事者として深く関わってきた。従って、本研究の目的は、「HTLV-1 とそれによって発症する ATL について、感染予防、発症予防、新規治療法開発、の観点から「HTLV-1 関連疾患研究領域」の各

研究事業の進捗状況の把握と評価を行い、国内外の状況と比較検討し、戦略的かつ総合的な観点から評価して総合的かつ効率的な研究体制の提言を行う。また、「ATL 発症リスクの告知の指針」策定と適切な運用のあり方について検討を進める

## B. 研究方法

「HTLV-1 関連疾患研究事業」の評価と提言（柱1）と「ATL 発症リスク告知の指針」策定を目指す検討（柱2）の2つの課題を遂行する。最終年度に当たっては、柱1については、全体の現状把握と評価に基づく提言を取りまとめ、当該領域の適切かつ効率的な運用に資することを目指す。柱2については、「ATL 発症リスク告知に関する指針」を作成し、ハイリスクキャリアに対するカウンセリングの基盤を整備する。

柱1「HTLV-1 関連疾患研究事業」の評価と提言：研究分担者が各班会議に参加しての評価書の作成や、「ATL シンポジウム」「国際シンポジウム」の開催や各種研究会支援を通じて、国内外の研究進捗状況を把握・評価し、現状と課題を整理した年次報告書を作成し、最終年度には包括的な提言と「指針」をまとめる。

柱2「ATL 発症リスク告知の指針」策定を目指す検討：「リスク告知の指針検討委員会」は HTLV-1 関連疾患専門家、遺伝相談、医療倫理の専門家と患者・キャリアの代表で構成し検討する。

本年度に取り組んだ課題をまとめると以下のようになる。

(1) 国内における ATL 及び HTLV-1 関連領域の研究の現状把握：

① 「HTLV-1 関連疾患研究領域」および関連の厚生労働科学研究費による研究事業による研究の現状把握と評価

② 当該領域学会の共催および情報把握

(2) 国際的な ATL 及び HTLV-1 関連領域の研究の現状把握：

① 国際シンポジウムの開催

② 国際学会等での情報収集

(3) HTLV-1 関連疾患研究領域の研究班の合同成果発表会の開催

(4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状調査と評価

(5) 「HTLV-1 対策推進協議会」と班員との情報交換

(6) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論

・各課題に即して概説すると以下のようになる。

(1) 国内における ATL 及び HTLV-1 関連領域の研究の現状把握

① 「HTLV-1 関連疾患研究領域」に含まれる研究事業による研究の現状把握と評価：平成26年度に当研究領域の研究課題として採択されている研究班の班会議開催に際して、当研究班の班員がオブザーバーとして参加し、所定の評価用紙に評価を記載して報告する。

② 当該領域学会・研究会の共催および情報把握：他の省庁・機関によって支援されているATLに関わる研究課題および研究組織を含めて、研究の進捗状況把握のため、各種研究会の開催支援を行う。これにより、基礎から臨床までの幅広い研究組織の活動実態と進行状況を把握し評価する。

(2) 国際的な ATL 及び HTLV-1 関連領域の研究の現状把握：

① 国際シンポジウムの開催：海外と国内の研究者各々数名を招待してシンポジウムを開催し、国外での研究進展状況の把握、情報交換と交流を促進し、我が国の研究の評価と位置付けを行うとともに、国際的研究協力の可能性を追求する。

② 国際学会等での情報収集：班員等が関連の国際学会・研究集会等に参加して情報収集・情報交換を行う。

(3) HTLV-1 関連疾患研究領域の研究班の合同発表会の開催：平成26年度に当研究領



域で採択されている研究事業の研究代表者が、年度末に一同に会して当該年度の研究の進捗状況を発表し、議論する機会を設ける。この発表会終了後に当研究班の第3回班会議を開催し進捗状況や問題点に関して議論する。

(4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状と評価：特に文部科学省の科学研究費補助金による研究事業の状況につき、情報を集めて整理し、本研究領域の研究課題との関係等を検討する。

(5) 「HTLV-1 対策推進協議会」と班員との情報交換：「HTLV-1 対策推進協議会」における議論の内容をその議事録を班員に紹介し、班会議等で議論を行う。

(6) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論：班会議を年3回開催し、情報交換、関連班研究の進展状況の情報共有と評価に関する議論を行う。

この様な作業を通じて、医療行政に適切な情報発信を行うとともに、総合的かつ戦略的な研究推進体制の確立に貢献する。

#### (倫理面への配慮)

本研究計画は、その性質上「倫理面への配慮」を特に考慮する必要がない。

### C. 研究結果

#### (I) 個々の活動の概要

(1) 「HTLV-1 関連疾患研究領域」の厚生労働科学研究費による研究事業による研究の現状把握と評価：

##### (A) 「HTLV-1 関連疾患研究領域」全体の現状

周知の様に「HTLV-1 関連疾患研究領域」は、研究領域の趣旨をふまえて、既存の各領域の研究事業の枠内で幾つかの研究課題を採択し、当該領域の研究として統一的に推進を図ることを目指している。平成26年度は、「HTLV-1 関連疾患研究領域」として、継続のものが2件、他は、新規採択の課題である。両者を合わせて総数21の研究事業が採択

されている。平成26年度の「HTLV-1 関連疾患研究領域」で採択された研究課題を、厚生労働科学研究費の募集枠組みに基づいて集計すると以下の通りである。

- 1) 成育疾患克服等次世代育成基盤研究：1課題
- 2) 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究：2課題
- 3) 「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」3課題
- 4) 「難治性疾患政策研究事業」1課題
- 5) 「難治性疾患実用化研究事業」5課題、
- 6) 「がん対策推進総合研究(がん政策研究)」1課題
- 7) 「がん対策推進総合研究(革新的がん医療実用化研究)」4課題
- 8) 「革新的がん医療実用化研究事業」4課題

昨年度と比較すると、採択された研究事業の数は、全体で5件減少している(表1)。しかし、今年度の本領域の研究費の総額は1,421,021千円と、昨年度に比較して約5割増しとなっている。

それぞれの研究事業の研究期間を検討すると、平成26年度で終了する課題が、「新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究」の若手研究課題の2件(研究期間平成24年度～26年度)であり、「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の3件は、いずれも平成26年度の単年度の採択となっている。「難治性疾患実用化研究事業」の研究課題のうち、2件(中島 孝班、山野班)が26年度で終了予定となっている。

他の研究事業の研究期間を見ると、「難治性疾患政策研究事業」の1件(研究代表者：出雲周二)と、「がん対策推進総合研究(革新的がん医療実用化研究)」の2件(末廣 陽子研究代表、池田 裕明研究代表)が、平成27年度に終了予定であり、残りの11研究時事業は平成26年から28年までの研究期間が予定されている。従って、7つの研究

事業が平成26年度で終了することになり、次年度以降の「HTLV-1 関連疾患研究領域」の研究事業の推進が、現実的にどのような形で行われるかに関しては、注意深く様子を見る必要が有る。

平成26年度の研究課題の領域的な分布について検討するため、これら21研究課題のマッピングを行うと以下の様になる。

1. ウイルス学：なし
2. ウイルス感染の実態把握と感染予防関係：6課題
3. 感染細胞の増殖制御：なし
4. HAM 等関連疾患関係：5課題
5. ATL 関係（臨床治験をふくむ）：8課題
6. 医療行政的内容のもの：1課題
7. その他、難病や関連疾患の大規模解析プロジェクト：1課題

この様な研究課題の領域の分布を見ると、他のウイルス感染領域の研究事業（例えばエイズ対策研究事業、肝炎対策研究事業）、と比較し、研究費の規模の違いは別にして、ウイルス学と感染細胞の動態になんする基礎研究課題が研究課題としては独立して採択されていないことが今年度の特徴である。一方、ATL の領域で8つの研究事業が採択されており、特に「革新的がん医療実用化研究事業」の研究事業では、「付随研究」として、統合的ゲノム解析研究、分子標的探索、バイオマーカー探索等をふくむ基盤的な研究内容が組み込まれていることが新たな研究事業の特徴と言える。

#### (B) 各研究事業の研究進捗状況の評価

①オブザーバーによる各研究事業の進捗状況の評価：

「HTLV-1 関連疾患研究領域」の研究事業に関して、その研究班会議に、本研究班グループの分担研究者1～数名がオブザーバーとして参加し、研究の進捗状況の把握と評価を行った。

具体的には、小規模の研究事業のため班会

議を開催しない研究班と班会議開催日が年度末に予定されているものを除き、9の研究班を対象とした。分担研究者がオブザーバー参加し、評価書を作製した。評価書のまとめは資料として添付した（資料1, 93 ページ参照）。

評価シートは、「進捗状況について」と「今後の展望について」の欄があり、それぞれに自由記載の形でコメントを記載した。

全体の評価は「ほぼ順調に進展している」と言うものが大多数であったが、個々の研究班ごとに、高く評価出来る点と課題として今後の取り組み・改善を求める点が指摘されていた。これらの評価書をそれぞれの研究代表者へ送付し、事後の研究推進計画策定の参考として利用してもらった。

評価委員からの第三者的コメントは、それぞれの研究事業の適正且つ効率的な運用に資するところが大きいと考えられた。

#### (2) 国内の ATL 及び HTLV-1 関連領域の研究の現状把握

各分担研究者が、それぞれの専門領域の国内学会（ウイルス学会、分子生物学会、血液学会、神経免疫学会、がん学会等）の学会に参加し、成果の発表と同時に、関連領域の研究に関する情報収集を行った。

また、平成25年10月に、従来の HTLV-1 研究会を母体として発足した日本 HTLV-1 学会の第1回学術集会を共催し、当研究領域の研究成果の発表と情報交換の場とした。第1回学術集会は、従来の HTLV-1 研究会の際の参加者を約2割程度上回る270名余の参加があり、熱心な議論が行われた。（資料2、3, 97 ページ参照）

#### 国際的な ATL 及び HTLV-1 関連領域の研究の現状把握：

①国際シンポジウムの開催：

国際的な研究活動の現状把握と、海外の研究者との情報交換および交流を目的に、第5

回目の国際シンポジウムを「日本 HTLV-1 学会 第1回学術集会」と併催の形で、平成25年8月22日に東京大学医科学研究所講堂で開催した。

5th International Symposium: HTLV-1 国際シンポジウム「The Current Status of HTLV-1 infection and associated diseases in Asia」では、アジアにおける HTLV-1 感染の実態に関して海外から3名 (Jae-won Kang 博士 (韓国)、Zhan Ya-Li 博士 (中国)、Bai Hsiun Chen 博士 (台湾)、国内から1名 (佐竹正博博士 (日赤) の演者による発表があった。

各講演者の発表演題は以下の通りである (資料2、3参照)。

1. Jae-won Kang (Blood Transfusion Research Institute, Korean Red Cross, Korea)

Current status of HTLV screening in Korean blood donors

2. Zhan Ya-Li (Xiamen Blood Center, Fujian Province, China)

The prevalence of human T-lymphotropic virus infection among blood donors in southeast China

3. Bai Hsiun Chen (Department of Laboratory Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan)

The current status of HTLV-1 infection in Taiwan.

4. Masahiro Satake (Japanese Red Cross Central Blood Institute)

The current status of HTLV-1 infection in Japan.

アジアの中でわが国のみが HTLV-1 感染者の割合が高いと言うのが従来の認識であるが、その元になっているアジア諸国における感染の実態がどのように把握されているのかについては、十分な情報がなかった。今回のシンポジウムにおいて明らかになったのは、韓国、中国、台湾においては、HTLV-1 感染に関しては極めて限られた情報しか存在しないこと、また、評価可能なデータでは、韓国における感染率が低いことと、中国と台

湾では、地域によって高い感染率を示すところがありそうであるということになる。わが国の感染の現状と感染経路に関しては、献血者ベースの解析では、国民の約1%に相当する約110万人のキャリアの存在と、予想を超える水平感染の実態があることが示唆され、今後の感染予防対策の見直しが必要であることが示された。これらの発表に関して、極めて熱心かつ活発な議論が行われ、情報交換と交流の非常に良い機会となった。

②国際学会等での情報収集：

今年度は当研究事業の取り組みとしては特に海外学会への派遣をこなわなかったが、分担研究者らは、独自に、米国血液学会 (サンフランシスコ)、ヨーロッパ血液学会 (ミラノ)、T-cell lymphoma Forum (サンフランシスコ)などに参加し、情報の収集を行った。

(3) HTLV-1 関連疾患研究領域の研究班の合同発表会の開催：

平成26年2月7日 (土) に東京大学医科学研究所講堂で、平成26年度厚生労働科学研究費「HTLV-1 関連疾患研究領域」研究班合同発表会を開催した。この発表会は、研究計画に従い、「HTLV-1 関連疾患研究領域」全体を俯瞰しながら、ATL の分野の研究の現状と進展状況を包括的に把握する事を目指したものである。

今年度採択されている「HTLV-1 関連疾患研究領域」に含まれる21研究事業の研究代表者から当該年度の研究進捗状況の発表があった (表2, 85 ページ、ポスターとプログラムは資料4、5, 113 ページを参照)。

一般参加者と関係者の多数の参加があり、質疑応答も活発に行われて、盛況な会となった。

発表会は4つのセッションに分かれており、各セッションは5あるいは6の研究班の成果発表で構成された。本合同発表会は、当初の目的通り、「HTLV-1 関連疾患研究領域」の研究課題を網羅する研究発表が行われた。

このため、HTLV-1の感染・疫学からHAM等の関連疾患、ATLに至る全領域の基礎から臨床の研究、および、相談業務や医療体制の現状にまでわたる広い領域の研究の進捗状況と現状を包括的に把握するまたとない機会となった。なお、今年度は、この合同発表会の内容を評価する「評価シート」を作製し、当研究班の班員が評価を行った。発表会に引き続き、平成26年度の第3回の班会議を開催し、発表内容を踏まえた意見交換と評価が行われた。

#### (4) 他省庁の研究補助金による研究課題の研究に関する現状と評価：

「科学研究費助成事業データベース」を用いて、昨年同様に調査を行った。その結果、平成26年度の文部科学省／日本学術振興会の科学研究費による研究課題でHTLV-1および関連疾患に関わるものが、各種総計して30件確認出来た。これは、昨年度が32件であった事を考慮するとやや減少している。

##### 1) 文部科学省科学研究費補助金による研究課題

Webで検索可能な限りでは、上記32件の研究課題のうち、平成22年度採択の新学術領域の研究課題以外は、平成24年度以降の採択である。調査対象は、新学術領域の中の計画研究および公募研究、基盤研究(S)、(A)、(B)、(C)および挑戦的萌芽研究の研究課題と、若手研究(A)と(B)、および学術振興会特別研究員奨励費である。その結果、今年度も(S)および(A)にはHTLV-1/ATL関係の研究課題は採択されておらず、新学術領域研究の研究課題に含まれる3件と、基盤研究(B)、(C)、若手研究(B)および学術振興会特別研究員奨励費で採択されていた。それぞれの課題を表にして示すと共に、簡略に個別課題を以下に記載する。

##### 1. 新学術領域の中に含まれる研究課題

「感染・炎症が加速する発がんスパイラルとその遮断に向けた制がんベクトル変換」の計

画研究が1件(研究代表者：松岡雅雄(京都大学ウイルス研))、「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」に1件(研究代表者：小川誠司(小川誠司 京都大学・医学(系)研究科))、および「がん研究分野の特性をふまえた支援活動」の中の「がん疫学・予防支援活動 HTLV-I 分野」に分担研究の形で5件が含まれていた(表3および別表)。

##### 2. 基盤研究における研究課題

表4に示す様に、昨年度と同様、基盤研究の(S)および(A)には採択課題が無い。基盤研究(B)は3課題であり、27年度が最終年度となる課題が2件、他の1件は26年度採択の課題である。

基盤研究(C)では、12課題が採択されているが昨年度の18課題に比較して減少している。若手研究(B)は6件採択されているがいずれも今年度が最終年度となっている。日本学術振興会特別研究員奨励費が1件採択されているが、これも今年度が最終年度である。

##### 2) 文部科学省科学研究費補助金における平成26年度の研究課題の解析

###### 1. 研究年度分布

平成22年度に採択された「新学術領域」の研究課題3件が、研究期間が5年であったが、延長されて、今年度が最終年度となっている。

「新学術領域」以外の研究課題の採択年度は、全ての枠組みをまとめて集計すると以下のようになる。

平成24年度：13件

25年度：8件

26年度：1件

研究期間についてみると、新学術領域の課題が延長されて6年となっているのが目を引くが、これはAMEDへの移行など研究支援体制の改革中であることによると考えられる。基盤研究は(B)(C)ともに全て3年間であった。若手研究(B)では、平成24年度採

択分の3件は研究期間が3年間であったが、平成25年度採択分の3件はいずれも2年間であった。従って、この枠組みの研究課題は全て今年が最終年度となっている。学術振興会特別研究員奨励費の平成24年度採択が1件で、本年度が最終年度である。

## 2. 領域的な分布状況

「血液内科学」では総計4件と、昨年度の8件から半減している。基盤(B)2件、基盤(C)が2件であった。「神経内科学」は総計6件と増加し、基盤(C)が4件、若手(B)が2件であった。

「ウイルス学」では基盤(C)で3件が採択されているが、今年度の新規採択はなかった。学術振興会特別研究員奨励費の1件はこの領域での採択であった。「眼科学」では基盤(C)と若手(B)に各1件が採択されている。

「病態医化学」は基盤(B)と若手(B)で各1件が採択されている。「腫瘍学領域(発がん)」が基盤(C)で1件、採択されていた。また、「疫学・予防医学」、「産婦人科学」「感染症内科学」でそれぞれ1件が採択されている。

以上をまとめると、「血液内科学」が4件と著減しているのに対して、「神経内科学」が6件と増加している。

上記が文科省科学研究費補助金の採択枠組みから見た分類と集計であるが、実際の研究課題の内容を検討すると、いずれの領域においても、比較的小規模かつ基礎的な研究課題が採択されていることが明らかである。

## 3. 研究経費

昨年と同様に、新学術領域の計画研究課題を除き、上記の採択課題の枠組みは、基盤研究を中心とした、個人あるいは小グループによって遂行される研究課題に限定されている。従って、研究経費は比較的小規模である。大部分の研究課題については、1名から数名の若手研究者を中心とした研究グループが限定された研究課題を遂行するのが限界であると考えられる。

## 4. 研究課題の領域的分布

2でまとめたものは、研究費の申請の際の枠組みに基づくまとめであるが、内容的な検討を加えると以下の様になる。文部科学省科学研究費の趣旨に基づき、研究課題は大多数が基礎的なものである。

従来採択数の多かったATLを主な対象とする「血液内科学」の研究課題が減少し、HAMを対象とした「神経内科学」およびぶどう膜炎を対象とした「眼科学」領域で採択数が増えてきていることは明らかな変化である。HAMの病態解析の進歩や治療研究の進展が、基礎研究の発展に影響している可能性がある。眼科学においては、世代交代により新たな研究者の参入の兆しがある。広義のウイルス学的な研究課題が5件採択されていることは、文科省の研究費の特徴を表していると考えられ、研究者個人の発想に基づく基礎研究を支える基盤として機能することが期待される。

## (5) 「リスク告知の指針」策定を目指す検討

厚生労働省との話し合いにおいて、「発症リスク告知に関する指針」を作製する方向で準備を開始することが承認されたことを踏まえ、今年度の研究活動計画の柱2として計画を立てた。下記の3回の研究班会議を通じて議論を進めたが、現時点では、分担研究者の間で「発症リスク」に関わるバイオマーカー探索の研究進展状況の調査、リスク評価を可能にするコホート研究のデザインなどを慎重に検討すべきであるとの意見で一致した。従って、非専門家をふくむ「検討委員会」の開催は、次年度以降にすべきであるとの方針で、今年度は情報収集と議論を行うの止めた。

## (6) 「HTLV-1対策推進協議会」と班員との情報交換：

平成26年度は、第7回(平成26年9月

30日)が開催され、第8回は平成27年3月12日の開催が予定されている。

本研究班の班会議の席で、協議会での議論を議事録等に基づいて紹介し、情報の共有を図ると共に、議論を行った。

協議会における今年度の議論の流れは、キャリア対策、感染予防対策および診療拠点に関して、全国的に拠点化を検討すべきであるという考えが明確に主張されるようになったことである。本研究班の班会議においても、このような「拠点化」の流れに対しては基本的に賛成であるが、今後の対応に備えるべきであるとの意見が出た。一方、この協議会において「HTLV-1 総合対策」の実施状況を確認するばかりでなく、「総合対策」の継続性をどの様に確保するかに関して議論を行うのが望ましいとの考えが示された。

#### (7) 年3回の班会議とメール会議による情報交換と議論：

平成26年度は、合計3回(平成26年5月27日、12月16日、2月7日)の班会議を開催した。

第1回の班会議では、半全体の当該年度の活動計画を承認し、その後グループ別の会議を行った。当グループの会議では、今年度研究推進体制の確認と具体的活動内容について合意した。各研究班の班会議へのオブザーバー参加は、原則として、年度の後半に開催される班会議へ参加して、研究の進捗状況の把握を目指す方針が承認された。平成26年12月16日に開催された第2回班会議では、それまでのオブザーバー参加の経験をもとに評価の議論を行った。また、当研究計画の柱2「リスク告知の指針」策定を目指す検討について検討し、今年度は研究協力者をふくむ「検討委員会」の開催は行わず、リスク評価に関わる基礎情報の検討を分担者の間で進めることとした。

平成26年2月7日の合同発表会後に開催された第3回班会議では、合同発表会の評

価書をもとに、各研究事業の進捗状況を議論した。さらに、今年度の報告書作成の基本方針に関して合意した。

#### D. 考察

当グループの研究課題は、本来、独立の研究事業として申請されたものであるが、他の政策的研究課題と統合して実施することになったため、当初計画を見直して、今年度は、特に取り組みが必要な部分について活動を行った基本的な目的は、HTLV-1 感染症/ATL について、感染予防、発症予防、新規治療法開発の観点から研究推進の現状と問題点を把握して評価し、「医療行政」と「関連疾患研究」の適正な推進に向けた提言をすることである。従って、「HTLV-1 関連疾患研究領域」に含まれる研究事業の評価は必須である。また、それを可能にするためには、国内外の研究の進捗状況をリアルタイムで把握し、評価の基準とすることが求められる。

以上の立場から、国内外の研究の進展状況を把握すると共に、「HTLV-1 関連疾患研究領域」の研究課題のみならず、厚生労働科学研究費および文部科学省科学研究費補助金において遂行されている研究課題を調査し、それらの研究課題の領域的分布、研究期間及び研究費の規模等を検討してきた。情報の整理を行うことで、厚生労働科学研究費の各枠組での研究課題と文部科学省の科学研究費補助金による我が国における研究活動の全体像を明らかにすることができた。

国際シンポジウムおよびATLシンポジウムの開催は、国内外の研究進捗状況の把握と評価に資するのみならず、当該分野の臨床家・研究者間の国内外の情報交換および交流の機会を提供しており、研究の活性化に大きく貢献し、有益であると判断された。

柱2の「ATL 発症リスク評価法開発の現状把握とリスク告知に関わる指針の作成」に関しては、専門家と関係者の議論に基づき、慎重かつ着実に進める方針で一致した。バイオ

マーカー探索の研究や検査法の進歩を把握し、発症予防法開発の進展を見据えながら、議論を進めるのが適切と判断した。

#### E. 結論

「HTLV-1 関連疾患研究領域」の発足に伴い、ATL や HTLV-1 関連疾患の研究体制は飛躍的に強化された。今年度からは、厚生労働科学研究費の枠組みも更新されたが、他の省庁で推進されている研究の現状を把握し、更に国際的な研究進展の現状を踏まえて、研究課題の領域的な分布とテーマの内容を戦略的に配置し、有効な研究体制を検討して提案することの重要性が改めて確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(査読付き)

- 1) Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. Advanced HTLV-1 carriers and early-stage indolent ATLs are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry. **Cancer Sc** in press
- 2) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an ATL Cell Line, as a Reference Material for Human T-Lymphotropic Virus 1 Quantitative PCR. **J Clin Microbiol** 53(2):587-596, Feb. 2015 (doi: 10.1128/JCM.02254-14)
- 3) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 入田和男, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 岩永正子, 浜口功, 清川博之、「HTLV-1

キャリアが産生するウイルス構造蛋白質に対する抗体と末梢血中のプロウイルス量に関する解析」、日本輸血細胞治療学会誌、60(6) : 592-599, 2014年12月

- 4) Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy. Springerplus. 2014 Oct 4;3:581. doi: 10.1186/2193-1801-3-581. eCollection 2014
- 5) Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N. Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry. **Clin Chem Lab Med**. 2015 Jan 1;53(1):85-93. doi: 10.1515/cclm-2014-0183
- 6) Takahashi R; Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of *Ellis Van Creveld* confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. **Cancer Sci** 105(9):1160-1169, Sep. 2014 (doi: 10.1111/cas.12480)
- 7) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. **Genome Med** 6(6):46, Jun. 2014 (doi:10.1186/gm568)
- 8) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely

- associated with clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Clin Cancer Res** 20(11):2851-2861, Jun. 2014 (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3169)
- 9) Wada H, Isobe M, Kakimi K, Mizote Y, Eikawa S, Sato E, Takigawa N, Kiura K, Tsuji K, Iwatsuki K, Yamasaki M, Miyata H, Matsushita H, Udono H, Seto Y, Yamada K, Nishikawa H, Pan L, Venhaus R, Oka M, Doki Y, Nakayama E. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *J Immunother* 2014; 37: 84-92.
  - 10) Tada K, Hamada T, Asagoe K, Umemura H, Mizuno-Ikeda K, Aoyama Y, Otsuka M, Yamasaki O, Iwatsuki K. Increase of DC-LAMP+ mature dendritic cell subsets in dermatopathic lymphadenitis of mycosis fungoides. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 670-675
  - 11) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-92. doi: 10.1002/acr.22205.
  - 12) Rai S, Tanaka H, Suzuki M, Ogoh H, Taniguchi Y, Morita Y, Shimada T, Tanimura A, Matsui K, Yokota T, Oritani K, Tanabe K, Watanabe T, Kanakura Y, Matsumura I. Clathrin assembly protein CALM plays a critical role in KIT signaling by regulating its cellular transport from early to late endosomes in hematopoietic cells. *PLoS One.* 2014 Oct 3;9(10):e109441.
  - 13) Ichii M, Oritani K, Kanakura Y. Early B lymphocyte development: Similarities and differences in human and mouse. *World J Stem Cells.* 2014 Sep 26;6(4):421-31.
  - 14) Yokota T, Kanakura Y. Role of tissue-specific AT-rich DNA sequence-binding proteins in lymphocyte differentiation. *Int J Hematol.* 2014 Sep;100(3):238-45.
  - 15) Fujita N, Oritani K, Ichii M, Yokota T, Saitoh N, Okuzaki D, Sekine Y, Kon S, Muromoto R, Saitoh K, Yoshimura A, Matsuda T, Kanakura Y. Signal-transducing adaptor protein-2 regulates macrophage migration into inflammatory sites during dextran sodium sulfate induced colitis. *Eur J Immunol.* 2014 Jun;44(6):1791-801.
  - 16) Tanimura A, Shibayama H, Hamanaka Y, Fujita N, Ishibashi T, Sudo T, Yokota T, Ezoe S, Tanaka H, Matsumura I, Oritani K, Kanakura Y. The anti-apoptotic gene Anamorsin is essential for both autonomous and extrinsic regulation of murine fetal liver hematopoiesis. *Exp Hematol.* 2014 May;42(5):410-422.e4.
  - 17) Ishida T, Joh T, Takemoto S, Suzushima H, Uozumi K, Yamamoto K, Uike N, Saburi Y, Nosaka K, Utsunomiya A, Tobinai K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Yoshida S, Taira N, Moriuchi Y, Imada K, Miyamoto T, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R: Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive ATL: a randomized phase 2 study. *Br J Haematol*, in press.
  - 18) Yamaguchi M, Takata K, Yoshino T, Ishizuka N, Oguchi M, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Kubota N, Itoh K, Usui N, Miyazaki K, Wasada I, Nakamura S, Matsuno Y, Oshimi K, Kinoshita T, Tsukasaki K, Tobinai K on behalf of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Prognostic value



- of LMP1 and T-cell origin in patients with localized NK/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer Sci* 2014;105:1435-41.
- 19) Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, Moriuchi Y, Shibata T, Utsunomiya A, Tamura K, Ishitsuka K, Yoshida S, Uike N, Nosaka K, Hidaka M, Fukushima N, Uozumi K, Masuda M, Yamada Y, Kaba H, Watanabe Y, Fukuda H, Hotta T, Tobinai K, Tsukasaki K: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 2014;166:739-48.
  - 20) Munakata W, Tobinai K: An evaluation of mogamulizumab for the treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Expert Opinion on Orphan Drugs*: 1–8, Posted online on 15 May 2014.
  - 21) Ogura M, Ishida T, Ando K, Tobinai K, Uike N, Tanimoto M, Tsukasaki K, Ishizawa K, Suzumiya J, Inagaki H, Tamura K, Akinaga S, Tomonaga M, Ueda R: Multicenter phase II study of mogamulizumab (KW-0761), a defucosylated anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed peripheral T-cell lymphoma and cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1157-63.
  - 22) Tsukasaki K, Tobinai K: Human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res* 2014; 20(20):5217-5225.
  - 23) O'Connor OA, Tobinai K: Putting the clinical and biological heterogeneity of non-Hodgkin's lymphoma into context. *Clin Cancer Res* 2014;20:5173-81.
  - 24) Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taniguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Treatment outcome elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. *Int J Hematol* 100:464-472, 2014.
  - 25) Yoshida N, Karube K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, Imaizumi Y, Taira N, Uike N, Umino A, Arita K, Suguro M, Tsuzuki S, Kinoshita T, Ohshima K, Seto M. Molecular Characterization of Chronic-type Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Cancer Res* 74(21):6129-38, 2014.
  - 26) Taniguchi H, Hasegawa H, Sasaki D, Ando K, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Imaizumi Y, Hata T, Tsukasaki K, Uno N, Morinaga Y, Yanagihara K, Miyazaki Y. Heat shock protein 90 inhibitor NVP-AUY922 exerts potent activity against adult T-cell leukemia-lymphoma cells. *Cancer Sci* 105(12):1601-8, 2014.
  - 27) Makiyama J, Imaizumi Y, Tsushima H, Taniguchi H, Moriwaki Y, Sawayama Y, Imanishi D, Taguchi J, Hata T, Tsukasaki K, Miyazaki Y. Treatment outcome of elderly patients with aggressive adult T cell leukemia-lymphoma: Nagasaki University Hospital experience. *Int J Hematol* 100(5):464-72, 2014
  - 28) Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 124(8):3431-3442, 2014.
  - 29) Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K,

- Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2):238-248, 2015
- 30) Su zuki N, Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudoh K. Neurological involvement of relapsing polychondritis in Japan: An epidemiological study. *Inflammation and Regeneration*, 34(4):206-208, 2014.
- 31) Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, in press 2014.
- 32) Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 5(108-109), 2014.
- 33) Ishitsuka K, Tamura K. Human T-cell leukaemia virus type I and adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Lancet Oncol.*, 15(11):e517-e526, 2014
- 34) Kunami N, Katsuya H, Nogami R, Ishitsuka K, Tamura K. Promise of combining a Bcl-2 family inhibitor with bortezomib or SAHA for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Anticancer Res.*, 34(10):5287-94, 2014
- (総説)
- 1) 渡邊俊樹、III 章. 主要な感染症 (原因微生物毎) J. RNA ウイルス感染症「ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型感染症 (Human T-cell leukemia virus type Infection)」、日本医師会雑誌『感染症診療 update』、143 巻・特別号 (2) : 394-397、2014 年 10 月 15 日
- 2) 渡邊俊樹、特集 マイクロ RNA と血液疾患「マイクロ RNA 発現異常と HTLV-1 による成人 T 細胞白血病(ATL)発症」、血液内科、68 (6) : 781-785、2014 年 6 月
- 3) 岡山昭彦. HTLV-1 感染と自己免疫疾患における clinical questions. *臨床免疫・アレルギー科*. 2014; 62(6):686-691.
- 4) 内丸 薫 わが国における HTLV-1 キャリアと ATL 患者に対する相談機能と知識の普及 *血液内科* 68(1); 58-64, 2014
- 5) 内丸 薫 成人 T 細胞白血病 (ATL) 検査と技術 42 ; 1370-1375, 2014
- 6) 内丸 薫 成人 T 細胞白血病 *medicina* 52(4) in press
- 7) 石田高司, 伊藤旭, 戸倉新樹, 田中淳司, 鷺池直邦, 飛内賢正, 塚崎邦弘: [血液内科医・皮膚科医のための統合 ATL 診療ガイドライン 解説書 2014] *臨床血液* 55(11):2257-2261, 2014.
- 8) 北野滋久, 塚崎邦弘: [免疫療法の逆襲を現実化した免疫 check point の修飾] Treg による免疫反応の制御と immune checkpoint による免疫修飾の違い. *血液内科* 14(5):469-474, 2014.
- 9) 塚崎邦弘: [プロからプロへ: 臨床各科の一线医師同士が日常診療の疑問点を検証] 初発進行性濾胞性リンパ腫の治療方針. *日本医事新報* 4725:54-55, 2014.
- 10) 塚崎邦弘: [血液腫瘍に対する臨床試験の infrastructure—現状の問題点と今後の方向性] リンパ系腫瘍患者に対する JCOG リンパ腫グループによる研究: 過去, 現在, 将来. *血液内科* 69(1):26-37, 2014.
- 11) 上田裕二郎, 塚崎邦弘: 慢性リンパ性白血病の新たな治療戦略について. *血液内科* 68(5):650-656, 2014.
- 12) 根津雅彦, 塚崎邦弘: [内科疾患 最新の治療 明日への指針] 第 9 章 血液 成人 T 細胞白血病・リンパ腫. *内科*

- 113(6):1508-1509,2014.
- 13) 加藤知爾,矢野友規,桑田健,塚崎邦弘:[消化管悪性リンパ腫 2014]消化管原発 aggressive lymphoma-diffuse large B-cell lymphoma.胃 DLBCL の診断と治療(臨床試験に基づく治療). 胃と腸 49(5):720-728,2014.
  - 14) 湯浅博美,塚崎邦弘:治療関連急性前骨髄球性白血病の臨床的特徴と治療.血液内科 68(4):505-509,2014.
  - 15) 塚崎邦弘:[抗体によるがん分子標的治療]臓器別がんに対する抗体療法.白血病に対する抗体療法.最新医学 69(3):69-75,2014.
  - 16) 塚崎邦弘:[リンパ腫-検査・診断と治療の最新動向-]III.リンパ腫の治療.成人T細胞白血病・リンパ腫.日本臨床 72(3):531-537,2014.
  - 17) 塚崎邦弘:[最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-]IV.臓器別がんの薬物療法.慢性骨髄性白血病.日本臨床 72(2):440-447,2014.
  - 18) 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 神経症候群 (第2版), 30 : 153-156, 2014.
  - 19) 山野嘉久. HTLV-1 の神経障害. 内科, 113(6):1431, 2014.
  - 20) 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態に基づく治療戦略. 細胞, 46(6):258-261, 2014.
  - 21) 山野嘉久. ヒト細胞白血病ウイルス I 型 関連脊髄症. 神経関連感染症 最新医学別冊, 200-205, 2014.
  - 22) 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. 血液内科, 68 (1) 30-35, 2014.
  - 23) 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. 臨床評価 別冊, 41(3):504-508, 2014.
  - 24) 森内浩幸. 特集 母乳をめぐる諸問題 母乳とヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染. 東京小児科医会報 32(3):14-19, 2014.
  - 25) 森内浩幸. 特集 母乳をめぐる諸問題 母乳とヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染. 東京小児科医会報 32(3):14-19, 2014.
  - 26) 森内昌子, 森内浩幸. VI. 感染症-47 HTLV-I 感染症. 小児内科 46(増刊号): 418-424, 2014.
  - 27) 齋藤 滋. 産科医、小児科医、助産師、保健師でサポートする HTLV-1 母子感染対策. 第 40 回日本産婦人科医会学術集会記念誌. 34-35, 2014.
  - 28) 齋藤 滋. HTLV-1—その発見から母子感染対策事業となるまで—. 日本産科婦人科学会雑誌. 66(4): 1155-1161, 2014.
  - 29) 齋藤 滋. 特集 HTLV-1 と母乳育児 「HTLV-1 抗体検査の理解」. 助産雑誌. 68(1): 17-21, 2014.
  - 30) 齋藤 滋. 日本産婦人科医会学術集会特集号 産科医、小児科医、助産師、保健師でサポートする HTLV-1 母子感染対策. 日本産婦人科医会報. 66(2): 10-11, 2014.
- (著書)
- 1) Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K: 08 Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. In: Abeloff's CLINICAL ONCOLOGY 5<sup>th</sup> Edition(ed by John E. Niederhuber), p2076-2091, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2014.
  - 2) Tsukasaki K, Tobinai K: 8. Adult T-cell Leukemia Lymphoma. In: Rare Lymphomas(ed by Martin Dreying, Maicheal E. Williams), p99-108, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2014.
  - 3) 塚崎邦弘:9.成人 T 細胞白血病・リンパ腫. レベルアップのためのリンパ腫セミナー (日本リンパ網内系学会教育委員会編集,p184-191, 榊南江堂(東京),2014.

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Tobinai K: Novel treatment of HTLV-1-associated ATL. In Session “Improve standardized treatment level, broaden international perspective”, Invited lecture at the 2014 Annual Meeting of Chinese Society of Clinical Oncology & 17th Chinese National Clinical Oncology Conference, Xiamen, China.
- 2) Maruyama D, Ueno T, Tokunaga T, Nagai H, Usami T, Ueda R, Tobinai K: Early oral care potentially ameliorates mucositis by pralatrexate: preliminary results in the Japanese phase I/II study for relapsed/refractory PTCL. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, CA, U.S.A., Jan 29-31, 2015
- 3) Tobinai K, Kim W-S, Sonehara Y, Nagahama F: Phase II study of darinaparsin in Asian patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, CA, U.S.A., Jan 29-31, 2015
- 4) Tobinai K, Ogura M, Ishida T, Akinaga S, Baba Y, Ueda R: Ancillary analyses of a phase II study of mogamulizumab (KW-0761) in patients with CCR4-positive, relapsed peripheral or cutaneous T-cell lymphomas. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, CA, U.S.A., Jan 29-31, 2015
- 5) Kamiyama Y, Maruyama D, Maeshima AM, Kitahara H, Yamazaki N, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Tobinai K: Clinicopathologic features of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma (C-ALCL) with extracutaneous progression: long-term follow-up results. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, CA, U.S.A., Jan 29-31, 2015
- 6) Kitahara H, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Miyamoto K, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kobayashi Y, Tajima K, Terauchi T, Kurihara H, Taniguchi H, Tobinai K: A retrospective analysis of 88 patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) who underwent CHOP/CHOP-like chemotherapy. Poster Presentation in T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, CA, U.S.A. Jan 29-31, 2015
- 7) Tobinai K: Clinical research on T-cell lymphoma in Japan. Keynote address, T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, CA, U.S.A. Jan 29-31, 2015
- 8) Ishitsuka K., Is watch and wait still standard for indolent ATL? 7<sup>th</sup> annual T-cell lymphoma forum, San Francisco, CA, U.S.A. Jan 29-31, 2015
- 9) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Sato-Otsubo A, Totoki Y, Yasunaga J, Sanada M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Nagae G, Aburatani H, Miyano S, Watanabe T, Matsuoka M, Shibata T, Shimoda K, Ogawa S, “Landscape of genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma”, 56<sup>th</sup> of ASH Annual Meeting and Exposition, Moscone Center, San Francisco, U.S.A., Dec. 7, 2014 (Dec. 6- Dec. 9, 2014) (Oral/Poster)
- 10) Nagata Y, Enami T, Kontani K, Kataoka K, Sakata-Yanagimoto M, Kitanaka A, Sato A, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Ishii R, Nureki O, Miyano S, Shimoda K, Watanabe T, Katada T, Chiba S, Ogawa S, “Novel Biological Effects and Distinct Patterns of *Rhoa* Mutations in Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma and Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma” 56<sup>th</sup> of ASH Annual Meeting and Exposition, Moscone Center, San Francisco, U.S.A., Dec. 7, 2014 (Dec. 6- Dec. 9, 2014) (Oral/Poster)